



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Patentschrift**  
⑩ **DE 100 61 138 C 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 9/10**

②① Aktenzeichen: 100 61 138.9-41  
②② Anmeldetag: 7. 12. 2000  
④③ Offenlegungstag: –  
④⑤ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 14. 8. 2002

**DE 100 61 138 C 1**

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ **Patentinhaber:**  
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,  
78467 Konstanz, DE

⑦② **Erfinder:**  
Dietrich, Rango, Dr., 78465 Konstanz, DE; Linder,  
Rudolf, Dr., 78464 Konstanz, DE

⑤⑥ **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:**  
DE 199 25 710 A1

⑤④ **Pharmazeutische Zubereitung in Form eines Saftes enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff**

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue pharmazeutische Zubereitung in Form eines Saftes, enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, insbesondere einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer. Weiterhin betrifft die Erfindung auch Verfahren zur Herstellung des Safts. Der Saft eignet sich insbesondere zur Verabreichung säurelabiler Wirkstoffe bei Menschen die Schwierigkeiten mit der Einnahme fester Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln haben.

**DE 100 61 138 C 1**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue pharmazeutische Zubereitung in Form eines Saftes enthaltend einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer.

**[0002]** Der Saft eignet sich insbesondere zur Verabreichung säurelabiler Protonenpumpenhemmer bei Menschen, die Schwierigkeiten mit der Einnahme fester Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln haben.

#### Stand der Technik

**[0003]** Es ist allgemein bekannt, perorale Darreichungsformen, z. B. Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Ein Beispiel für solche säurelabilen Wirkstoffe sind säurelabile Protonenpumpenhemmer ( $H^+/K^+$ -ATPase Inhibitoren) insbesondere Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Diese sind auf Grund ihrer  $H^+/K^+$ -ATPase hemmenden Wirkung von Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für bereits im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methylsulfinyl-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

**[0004]** Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es auch in diesem Fall für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen ist es darüber hinaus notwendig, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natriumsalze, oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten. Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, dass der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen. In der EP-A-0 244 380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Wasser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) ein-

zuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

**[0005]** Die Verabreichung von festen Darreichungsformen wie Kapseln oder Tabletten gestaltet sich insbesondere bei Tieren oder Patienten die Probleme mit dem Schlucken haben, wie z. B. ältere Menschen und Kleinkinder, problematisch.

**[0006]** Die WO 94/25070 beschreibt eine orale pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen Protonenpumpenhemmer in Form einer Paste für die Behandlung von säurebedingten Magenkrankungen in Tieren. Dazu werden magensaftresistent überzogene Partikel (wie Tabletten oder Kügelchen) die einen Protonenpumpenhemmer enthalten entweder mit trockenen Gelbildnern gemischt und diese Mischung dann unmittelbar vor Verabreichung mit Wasser versetzt oder die magensaftresistenten Partikel werden mit Kalium- oder Calciumsalzen gemischt und unmittelbar vor Verabreichung mit einer niedrig viskosen Lösung eines polymeren Quellstoffes gemischt. Alternativ wird vorgeschlagen unmittelbar vor Verabreichung magensaftresistent überzogene Partikel mit einer niedrig viskosen Lösung eines Quellmittels in Form eines Temperatur sensitiven Polymers zu versetzen und die Lösung vorsichtig zu erwärmen. Die hier beschriebenen Zubereitungen weisen für den Anwender jedoch den Nachteil auf, dass die Paste erst unmittelbar vor Verabreichung hergestellt werden muss.

**[0007]** Die US 5,708,017 und die WO 00/50038 beschreiben eine gebrauchsfertige orale pharmazeutische Zubereitung enthaltend Omeprazol in Form einer Paste für die Behandlung von säurebedingten Magenkrankungen in Menschen und Tieren. Diese pastenförmige Zubereitung umfasst Omeprazol, Alkalisierungsmittel, einen Verdicker und einen hydrophoben, ölig flüssigen Träger. Der hydrophobe, ölige flüssige Träger umfasst ein pflanzliches Öl und Triglyceride von Fettsäuren mit mittlerer Kettenlänge oder Propylenlyglykoldiester von Fettsäuren mit mittlerer Kettenlänge. Nach der WO 00/50038 sollen diese Zubereitungen stabil sein und können in Spritzen abgefüllt werden, die sich dann direkt zur Verabreichung des Wirkstoffes in ein Tier verwenden lassen.

#### Beschreibung der Erfindung

**[0008]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen Saft für die orale Verabreichung von säurelabilen Wirkstoffen bereitzustellen, der ohne großen technischen Aufwand hergestellt werden kann, der stabil und nicht feuchtigkeitsempfindlich ist und eine gute Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabe aufweist. Weiterhin sollte der Saft auch gebrauchsfertig hergestellt werden können. Weitere Aufgabe der Erfindung ist auch die Bereitstellung eines Saftes für die orale Verabreichung von säurelabilen Wirkstoffen, wobei der säurelabile Wirkstoff nicht durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden muss.

**[0009]** Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass diese Aufgabe gelöst werden kann, durch eine pharmazeutische Zubereitung bei der mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten in einer angedickten Grundlage aus einem oder mehreren pharmazeutischen Hilfsstoffen dispergiert vorliegen, wobei als säurelabiler Wirkstoff ein säurelabiler Protonenpumpenhemmer in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein festes Paraffin und einen oder mehrere Stoffe aus

der Gruppe Triglycerid und Fettsäureester vorliegt.

**[0010]** Weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zubereitung in Saftform für die orale Verabreichung eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers, bei der mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten in einer angedickten Grundlage aus einem oder mehreren pharmazeutischen Hilfsstoffen dispergiert vorliegen, wobei der säurelabile Protonenpumpenhemmer in den individuellen Wirkstoff-Einheiten i) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein Triglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt oder ii) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettsäureester und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

**[0011]** Erfindungsgemäß kann die Darreichungsform als Trockensaft vorliegen, d. h. die Bestandteile liegen als trockene Mischung vor. Der Trockensaft wird unmittelbar vor Anwendung mit Wasser versetzt und muss dann innerhalb einer vorgeschriebenen Frist aufgebraucht werden. Vorzugsweise handelt es sich bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform um einen gebrauchsfertigen Saft.

**[0012]** Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann ohne großen technischen Aufwand hergestellt werden. Technisch aufwendige Verfahren zum Aufbringen von magensaftresistenten Schichten und Zwischenschichten sind nicht erforderlich. Weiterhin wird für den Saft eine gute Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabe beobachtet. Überraschenderweise wird auch für den gebrauchsfertigen Saft eine gute chemische und physikalische Stabilität beobachtet.

**[0013]** Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

**[0014]** Bei den mehrfachen individuellen Wirkstoff-Einheiten (nachfolgend auch als Zubereitungen bezeichnet) im Sinne der Erfindung handelt es sich um mehrfache individuelle Einheiten, in denen mindestens ein Wirkstoffteilchen, vorzugsweise eine Vielzahl von Wirkstoffteilchen, in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein festes Paraffin und einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe Triglycerid und Fettsäureester vorliegt. Bevorzugt liegt eine Vielzahl von Wirkstoffteilchen i) in einer Matrix aus einer Mischung aus mindestens einem Triglycerid und mindestens einem festen Paraffin vor oder ii) in einer Matrix aus einer Mischung aus mindestens einem Fettsäureester und mindestens einem festen Paraffin vor. Bevorzugt liegt der Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt, insbesondere homogen dispergiert oder gelöst in der Matrix vor. Bevorzugt handelt es sich bei den Wirkstoff-Einheiten um Mikrokugeln (engl. microspheres).

**[0015]** Die erfindungsgemäßen Wirkstoff-Einheiten zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße und Zusammensetzung der Matrix kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verarbeitbarkeit und durch eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe aus. Besonders erwähnenswert ist, dass sich die erfindungsgemäßen Wirkstoffeinheiten zum Saft weiterverarbeiten lassen, ohne dabei eine gegebene Funktionalität (wie Geschmackskaschierung, Magensaftresistenz, Retardierung) in der Saft-Grundlage zu verlieren.

**[0016]** Die Teilchengröße der individuellen Einheiten ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 2 mm, bevorzugt von 50–800 µm, besonders bevorzugt 50–700 µm und ganz besonders bevorzugt 50–600 µm. Bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–500 µm, besonders bevorzugt von 50–400 µm. Besonders bevorzugt handelt es sich um monomodale Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–400 µm, besonders bevorzugt von 50–200 µm.

**[0017]** Säurelabile Wirkstoffe im Sinne der vorliegenden

Erfindung sind säurelabile Protonenpumpenhemmer.

**[0018]** Als säurelabile Protonenpumpenhemmer ( $H^+/K^+$ -ATPase Inhibitoren) im Sinne der vorliegenden Erfindung seien insbesondere substituierte Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole genannt, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A 0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Bevorzugt genannt seien dabei 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

**[0019]** Weitere säurelabile Protonenpumpenhemmer, beispielsweise substituierte Phenyl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, Cycloheptapyridin-9-ylsulfinyl-1H-benzimidazole oder Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-thienimidazole sind bekannt aus DE-OS-35 31 487, EP-A-0 434 999 bzw. EP-A-0 234 485. Beispielhaft genannt seien 2-[2-(N-Isobutyl-N-methylamino)benzylsulfinyl]benzimidazol (INN: Lemnopraxol) und 2-(4-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazol (INN: Nemaprazol).

**[0020]** Bei den säurelabilen Protonenpumpenhemmern handelt es sich um chirale Verbindungen. Der Begriff säurelabile Protonenpumpenhemmer umfaßt auch die reinen Enantiomeren der säurelabilen Protonenpumpenhemmer sowie ihre Mischungen in jedem Mischungsverhältnis. Als reine Enantiomere seien beispielhaft genannt 5-Methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Esomeprazol) und (S)-Pantoprazol [(–)-Pantoprazol].

**[0021]** Die säurelabilen Protonenpumpenhemmer liegen dabei als solche oder bevorzugt in Form ihrer Salze mit Basen vor. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze erwähnt. Werden die säurelabilen Protonenpumpenhemmer in kristalliner Form isoliert, so können diese variable Mengen an Lösungsmittel enthalten. Erfindungsgemäß steht der Begriff säurelabile Protonenpumpenhemmer daher auch für alle Solvate, insbesondere alle Hydrate der säurelabilen Protonenpumpenhemmer sowie deren Salze. Ein solches Hydrat des Salzes eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers mit einer Base ist beispielsweise bekannt aus WO 91/19710.

**[0022]** Als besonders bevorzugte säurelabile Protonenpumpenhemmer seien Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat (= Pantoprazol-Natrium  $\times 1.5 H_2O$ ), (–)-Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, Pantoprazol-Magnesium Dihydrat, Omeprazol-Magnesium, Omeprazol und Esomeprazol genannt.

**[0023]** Bei dem Triglycerid handelt es sich um Glycerin dessen drei Hydroxygruppen durch Carbonsäuren verestert sind. Vorzugsweise handelt es sich bei den Carbonsäuren um einbasige Carbonsäuren mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen, bevorzugt um natürlich vorkommende Carbonsäuren. Hierbei kann es sich um verschiedene oder bevorzugt um gleiche Carbonsäuren handeln. Beispielhaft genannt sei Tristearat, Tripalmitat und besonders bevorzugt Trimyristat (diese Triglyceride sind unter der Bezeichnung Dynasan 118, 116 bzw. 114 im Handel erhältlich). Gewünschtenfalls können auch Gemische von Triglyceriden vorliegen.

**[0024]** Bei dem Fettsäureester handelt es sich um den Ester eines Alkohols mit einer Fettsäure. Bei dem Alkohol handelt es sich dabei vorzugsweise um einen linearen, gesättigten oder ungesättigten primären Alkohol mit 10–30, bevorzugt mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Bei der Fettsäure handelt es sich vorzugsweise um eine einbasige Carbon-

säure mit 8 bis 22, insbesondere 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise um eine natürlich vorkommende Carbonsäure. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Fettsäureester mit einem Schmelzpunkt größer als 30°C. Als Fettsäureester sei beispielhaft genannt Cetylpalmitat, das beispielsweise unter der Bezeichnung Cutina® CP im Handel erhältlich ist. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Fettsäureestern vorliegen.

**[0025]** Bei dem festen Paraffin handelt es sich bevorzugt um Paraffinum solidum (Ceresin). Alternativ kann beispielsweise auch Ozokerit verwendet werden. Gewünschtenfalls können auch Gemische verwendet werden.

**[0026]** Gewünschtenfalls können die Mischungen in den individuellen Wirkstoff-Einheiten ein oder mehrere weitere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe aufweisen. Als beispielhafte weitere geeignete Hilfsstoffe seien genannt Polymere, Sterole und basische Verbindungen.

**[0027]** Als beispielhafte Polymere seien genannt Povidon (z. B. Kollidon® 17, 30 und 90 von der Firma BASF), Vinylpyrrolidon/Vinylacetatcopolymer und Polyvinylacetat. Weiterhin genannt seien Celluloseether [wie beispielsweise Methylcellulose, Ethylcellulose (Ethocel®) und Hydroxypropylmethylcellulose], Celluloseester [wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimelliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS)], Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L). Bevorzugt handelt es sich bei dem Polymer um Povidon oder Ethylcellulose. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Polymeren vorliegen. Durch Zusatz geeigneter Polymere können beispielsweise die Eigenschaften der individuellen Wirkstoff-Einheiten in pharmazeutischer Hinsicht (z. B. Abgabe des Wirkstoffs) beeinflusst werden.

**[0028]** Bei dem Sterol handelt es sich vorzugsweise um ein Phytosterin oder ein Zoosterin. Als beispielhafte Phytostherine seien genannt Ergosterin, Stigmasterol, Sitosterol, Brassicasterol und Campesterol. Als beispielhafte Zoostherine seien genannt Cholesterol und Lanosterin. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Sterolen vorliegen.

**[0029]** Geeignete basische Verbindungen sind beispielsweise anorganische basische Salze wie Ammoniumcarbonat und Natriumcarbonat, Amine wie Meglumin, Di-, Triethylamin und TRIS (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) oder Fettamine wie Stearylamin. Bevorzugt genannt sei Stearylamin. Durch den Zusatz von basischen Verbindungen zu den Mischungen in den individuellen Einheiten werden besonders stabile Zubereitungen erhalten und eventuelle Verfärbungen vermieden.

**[0030]** Der Anteil (in Gewichtsprozent) an Wirkstoff in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 1–90%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Wirkstoff 2–70%, besonders bevorzugt 5–40%, insbesondere 10–20%.

**[0031]** Der Anteil an Triglycerid in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–70%, besonders bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Der Anteil an Fettsäureester in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–70%, besonders bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Der Anteil an festem Paraffin beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Polymer in der individuellen Wirkstoff-Einheit zweckmäßigerweise 1–25%, bevorzugt 1–10%, besonders bevorzugt 5–10%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Sterol zweckmäßigerweise 1–10%, bevorzugt 1–5%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an basischer Verbindung 0,05–5%, bevor-

zugt 0,1–1%.

**[0032]** Bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2–70% Wirkstoff, 10–60% Triglycerid, 10–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–2% einer basischen Verbindung. Andere bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2–70% Wirkstoff, 10–60% Fettsäureester, 10–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–2% einer basischen Verbindung.

**[0033]** Besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5–40% Wirkstoff, 20–60% Triglycerid, 10–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–1% einer basischen Verbindung. Andere besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5–40% Wirkstoff, 20–60% Fettsäureester, 10–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–1% einer basischen Verbindung.

**[0034]** Beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5–40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10–40% Glyceryltripalmitat, 5–60% festes Paraffin, 1–5% Polymer und 0,1–0,2% einer basischen Verbindung. Andere beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5–40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10–40% Glyceryltripalmitat, 5–60% festes Paraffin, 1–5% Polymer und 0,1–0,2% einer basischen Verbindung. Noch andere beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 10–20% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 20–40% Triglycerid, 40–70% festes Paraffin, 1–5% Sterol und 0,05–0,1% einer basischen Verbindung.

**[0035]** Die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten kann beispielsweise durch Sprühtrocknung oder bevorzugt durch Sprüherstarrung, insbesondere auch durch Sprühvertopfung erfolgen. Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung durch Vertropfung, insbesondere durch Vibrationsvertopfung.

**[0036]** Für die Sprüherstarrung oder die Vertropfung wird zweckmäßigerweise das Triglycerid oder der Fettsäureester zusammen mit dem festen Paraffin und gewünschtenfalls weiteren Hilfsstoffen zu einer klaren Schmelze verflüssigt. Der Wirkstoff wird in dieser Lösung gelöst oder dispergiert und die erhaltene Lösung bzw. Dispersion in einer geeigneten Vorrichtung versprüht oder bevorzugt vertropft. Bevorzugt wird eine Dispersion des Wirkstoffs in einer Schmelze der Hilfsstoffe verwendet.

**[0037]** Die Sprüherstarrung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei P. B. Deasy, Microencapsulation and Related Drug Process (1984).

**[0038]** Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Erstarrung aus flüssiger Phase durch Erzeugung von Tropfen mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung durch Trocknen oder Abkühlen in einem geeigneten Medium (bevorzugt gasförmigen oder flüssig). Bei dem geeigneten Medium kann es sich beispielsweise um gekühltes Gas wie Luft oder Stickstoff handeln. Solche Verfahren und entsprechende Vorrichtungen sind bekannt aus der DE 27 25 924, der EP 0 467 221, der WO 99/33555 und der WO 00/24382. Besonders bevorzugt wird dabei die der Düse zufließende flüssige Phase auf konstanter Temperatur gehalten. Bevorzugt erfolgt die Verfestigung durch schlagartiges Abschrecken in einem geeigneten Kühlmedium. Bevorzugt werden bei der Vertropfung dabei die der Düse zufließende flüssige Phase, die vibrierende Düse und die sich durch Vertropfung bildenden Tropfen bis zur Stabilisierung ihrer Kugelform auf konstanter Temperatur gehalten und die Verfestigung der Tropfen nach ihrer Stabilisierung schlagartig durch Abschrecken mit einem

gasförmigen oder flüssigen Kühlmedium durchgeführt. Für die Vertropfung mittels vibrierender Düsen geeignete Anlagen werden beispielsweise von der Firma Brace GmbH, Alzenau, Deutschland vertrieben. Mit Hilfe der Vertropfung mittels vibrierender Düsen können die individuellen Wirkstoff-Einheiten in Form von Mikrokugeln mit engem monomodalem Kornspektrum im Korngrößenbereich von 50 µm bis 2 mm erhalten werden. Durch das enge monomodale Kornspektrum und eine gleichmäßige, sphärische Form der so erhaltenen Mikrokugeln ist eine gleichmäßig glatte Oberfläche, eine gleichmäßige, definierte Wirkstoffabgabe und im Hinblick auf die Magenpassage bei oralen Darreichungsformen (bedingt durch die kleinen Partikel) ein Verhalten wie das einer Lösung zu erwarten. Die erfindungsgemäßen Mikrokugeln (microspheres) zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße und Zusammensetzung der Matrix kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verarbeitbarkeit und durch eine gleichmässige Wirkstoffabgabe aus. Besonders erwähnenswert ist, dass sich die Mikrokugeln zu dem Saft weiterverarbeiten lassen, ohne dabei eine gegebene Funktionalität (wie Geschmackskaschierung, Magensaftresistenz, Retardierung) in der angedickten Grundlage zu verlieren.

**[0039]** Bevorzugt handelt es sich bei den Mikrokugeln um monomodale Mikrokugeln mit einem Korngrößenbereich von 50–800 µm bevorzugt 50–500 µm, besonders bevorzugt 50–400 µm insbesondere von 50–200 µm. Als Wirkstoff enthalten die Mikrokugeln einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer.

**[0040]** Die Teilchengröße des bei der Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung, Vertropfung bzw. Vibrationsvertropfung eingesetzten Wirkstoffs ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 100 µm, insbesondere kleiner als 40 µm. Bevorzugt ist die Teilchengröße im Bereich von 1–20 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 3–15 µm. Solch eine Teilchengröße kann beispielsweise durch Mahlen des Wirkstoffs in einer geeigneten Mühle erreicht werden.

**[0041]** Die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten (Zubereitungen) können nun zusammen mit geeigneten Hilfsstoffen zum erfindungsgemäßen Saft – in Form eines Trockensaft oder gebrauchsfertig – weiterverarbeitet werden. Geeignete Hilfsstoffe sind insbesondere solche Hilfsstoffe, die üblicherweise zur Herstellung von Säften verwendet werden. Erfindungsgemäß besonders geeignet sind Hilfsstoffe mit denen sich eine angedickte Grundlage herstellen lässt, wie Verdickungsmittel. Beispielhafte erfindungsgemäße Verdickungsmittel sind Xanthan, substituierte Cellulosen, Polyvinylpyrrolidon (Polyvidone-Typen), Schichtsilikate, Alginate oder Alginsäuren. Gewünschtenfalls kann es sich auch um eine Mischung von zwei oder mehr verschiedenen Verdickungsmitteln handeln. Der Anteil an Verdickungsmittel richtet sich nach der gewünschten Viskosität bzw. Konsistenz, die der gebrauchsfertige Saft erhalten soll. Besonders bevorzugt ist ein Saft mit einer Viskosität von kleiner 500 mPa · s (bestimmt mit einem Rotationsviskosimeter). Der Anteil an Xanthan bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft beträgt in der Regel 0,1 bis 1 Gew.-%. Der Anteil an substituierten Cellulosen hängt von den Viskositätsgraden der Cellulosen ab und beträgt in der Regel 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft. Als beispielhafte erfindungsgemäße substituierte Cellulosen seien genannt Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Methylcellulose oder Hydroxypropylcellulose. Der Anteil an Polyvinylpyrrolidon (Polyvidone-Typen) beträgt üblicherweise 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft. Schichtsilikate wie Veegum oder Bentonite können allein oder in Kombination mit wasserlösli-

chen Verdickungsmitteln eingesetzt werden. Vorteilhafterweise beträgt der Gesamtanteil an Verdickungsmittel dann 0,1 bis 7 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft. Alginate und Alginsäure werden in der Regel mit einem Anteil von 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft zugesetzt. Bevorzugt werden als weitere pharmazeutische Hilfsstoffe unlösliches, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crosspovidone) und mikrokristalline Cellulose eingesetzt. Hier wird beobachtet, dass sich ein lockerer Bodensatz bildet, der eine Agglomeration von den individuellen Wirkstoffeinheiten verhindert. Vorteilhafterweise beträgt das Verhältnis Crosspovidone zu den individuellen Wirkstoff-Einheiten 1 : 1 bis 0,5 : 1 (bezogen auf das Gewicht). Mikrokristalline Cellulose die üblicherweise mit einem Anteil von 0,5 bis 5 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft eingesetzt wird, eignet sich ebenfalls dazu. Der Anteil an individuellen Wirkstoff-Einheiten im gebrauchsfertigen Saft beträgt erfindungsgemäß in der Regel 1 bis 20 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft, bevorzugt 1 bis 15 Gew.-% und ganz bevorzugt 5 bis 10 Gew.-%. Bevorzugt wird als Lösungs- bzw. Dispersionsmittel für den Saft Wasser verwendet.

**[0042]** Andere geeignete Hilfsstoffe, die in dem erfindungsgemäßen Saft enthalten sein können, sind beispielsweise Geschmacksstoffe (wie Aromen und Süßstoffe), Puffersubstanzen, Konservierungsstoffe oder auch Emulgatoren. Aromen werden in der Regel in einem Anteil von 0,05 bis 1 Gew.-% zugesetzt. Andere beispielhafte Geschmacksstoffe sind Säuren wie Zitronensäure, Süßstoffe wie Saccharin, Aspartame, Cyclamat-Natrium oder Maltol, die je nach gewünschtem Ergebnis zugesetzt werden. Beispielhafte Emulgatoren sind Lecithine, Natriumlaurylsulfat, Tweens® oder Spans die üblicherweise in einem Anteil von 0,01 bis 1 Gew.-% zugesetzt werden. Bevorzugt werden auch Konservierungsstoffe wie Benzoesäure, Salze der Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäuremethylester, 4-Hydroxybenzoesäurepropylester, Sorbinsäure oder deren Salze zugesetzt. Der Anteil richtet sich je nach verwendetem Konservierungsmittel und beträgt in der Regel 0,1 bis 4 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft.

**[0043]** Die Herstellung des erfindungsgemäßen Saftes erfolgt mittels dem Fachmann bekannter Techniken. Soll ein Trockensaft hergestellt werden, so wird bevorzugt eine Mischung der individuellen Wirkstoffeinheiten mit dem Verdickungsmittel und ggf. weiteren Hilfsstoffen hergestellt. Diese Trockensaft-Mischung wird dann unmittelbar vor Verabreichung mit einer geeigneten Menge Wasser versetzt. Gebrauchsfertiger Saft wird üblicherweise durch Eintragen der individuellen Wirkstoffeinheiten in eine Dispersion des Verdickungsmittel und ggf. von Zusatzstoffen in Wasser hergestellt oder alternativ durch Eintragen des Verdickungsmittels in eine Dispersion der individuellen Wirkstoffeinheiten in Wasser.

**[0044]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen in Saftform werden in Mengen verabreicht, die den säurelabilen Wirkstoff in der für die Behandlung der jeweiligen Krankheit üblichen Dosis enthalten. Die erfindungsgemäßen säurelabilen Protonenpumpenhemmer können zur Behandlung und Verhütung all der Krankheiten eingesetzt werden, die durch die Anwendung von Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazolen als therapierbar bzw. vermeidbar gelten. Insbesondere kann der erfindungsgemäße Saft bei der Behandlung von Erkrankungen des Magens eingesetzt werden. Wie oben erwähnt, eignet sich der erfindungsgemäße Saft insbesondere zur oralen Verabreichung des Wirkstoffs bei Menschen, die Probleme mit dem Schlucken fester oraler Formen haben, wie ältere Menschen oder auch Kinder. Für die Verabreichung am Menschen wird

der erfindungsgemäße Saft in Mengen bereitgestellt die zwischen 1 und 500 mg, bevorzugt zwischen 5 und 60 mg eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers enthalten. Beispielformen genannt seien Einheiten der erfindungsgemäßen Pasten die 10, 20, 40 oder 50 mg Pantoprazol enthalten. Die Verabreichung der Tagesdosis (z. B. 40 mg Wirkstoff) kann beispielsweise in Form einer einzigen Gabe oder mittels mehrerer Gaben des erfindungsgemäßen Saftes erfolgen (z. B. 2 mal 20 mg Wirkstoff). Vorteilhafterweise beträgt das Gesamtvolumen an Saft für eine Verabreichungseinheit 1 bis 10 ml. Der erfindungsgemäße Saft wird vorzugsweise in einer speziellen Verpackung bereitgestellt, die zugleich auch Hilfsmittel für die Verabreichung sein kann. Beispielformen genannt seien Beutel oder Flaschen. Gegenüber festen oralen Formen weist der erfindungsgemäße Saft für den Patienten den Vorteil auf, dass er sehr einfach und überall eingenommen werden kann, da im Falle des gebrauchsfertigen Saftes die Einnahme auch ohne Wasser erfolgen kann, z. B. direkt aus einem Beutel oder einer Flasche. Der Saft erlaubt darüber hinaus auch eine individuelle Dosierung.

**[0045]** Die erfindungsgemäße Saft kann mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, entweder in verschiedenen Kombinationen oder in fixer Kombination. In Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Darreichungsformen, die säurelabile Protonenpumpenhemmer als Wirkstoffe enthalten, sind Kombinationen mit antimikrobiellen Wirkstoffen und Kombinationen mit NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs) erwähnenswert. Besonders zu erwähnen ist die Kombination mit antimikrobiellen Mitteln, wie sie für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eingesetzt werden.

**[0046]** Beispiele von geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffen (wirksam gegen *Helicobacter pylori*) sind in der EP-A-0 282 131 beschrieben. Als Beispiele für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* geeignete antimikrobielle Mittel seien beispielsweise Bismutsalze [z. B. Bismutsubcitrat, Bismutsubsalicylat, Ammoniumbismut(III)kalium-citrat-dihydroxid, Bismutnitrat-oxid, Dibismut-tris(tetraoxodialuminat)], insbesondere aber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, beispielsweise Penicilline (wie Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Azidocillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin oder Azlocillin), Cephalosporine (wie Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Cefixim, Cefuroxim, Cefetamet, Cefadroxil, Cefituben, Cefpodoxim, Cefotetan, Cefazolin, Cefoperazon, Cefprozid, Cefotaxim, Cefotaxidim, Cefamandol, Cefepim, Cefoxitin, Cefodizim, Cefsulodin, Ceftriaxon, Cefotiam oder Cefmenoxim) oder andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (z. B. Aztreonam, Loracarbef oder Meropenem); Enzyminhibitoren, beispielsweise Sulbactam; Tetracycline, beispielsweise Tetracyclin, Oxytetracyclin, Minocyclin oder Doxycyclin; Aminoglycoside, beispielsweise Tobramycin, Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Amikacin, Netilmicin; Paromomycin oder Spectinomycin; Amphenicole, beispielsweise Chloramphenicol oder Thiamphenicol; Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, beispielsweise Clindamycin, Lincomycin, Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder Azithromycin; Polypeptid-Antibiotika, beispielsweise Colistin, Polymixin B, Teicoplanin oder Vancomycin; Gyrasehemmer, beispielsweise Norfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Pipemidsäure, Enoxacin, Nalidixinsäure, Pefloxacin, Fleroxacin oder Ofloxacin; Nitroimidazole, beispielsweise Metronidazol; oder andere Antibiotika, beispielsweise Fosfomycin oder Fusidinsäure genannt. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Verabreichung eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers mit der Kombination einer Vielzahl von antimikrobiellen Wirkstoffen zusammen,

beispielsweise mit der Kombination eines Bismuthsalzes und/oder Tetracyclins mit Metronidazol oder die Kombination von Amoxicillin oder Clarithromycin mit Metronidazol und Amoxicillin mit Clarithromycin.

**[0047]** Nachfolgend wird die Herstellung von erfindungsgemäßen Darreichungsformen und Zubereitungen beispielhaft beschrieben. Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

## Beispiele

### Herstellung der Wirkstoff-Einheiten

#### Beispiel 1

**[0048]** 47 g festes Paraffin, 40 g Glyceryltripalmitat (Dynasan 116, Fa. Hüls), und 3 g Sitosterin werden bei 100°C klar geschmolzen und auf 55–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Lansoprazol zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird in den Feedbehälter einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) gegeben und bei ca. 0,1 bar aus einer 200  $\mu$ m-Düse vertropft. Auf den Düsenkopf wird dabei eine periodische Schwingung der Frequenz von ca. 390 Hz übertragen. Die entstehenden Tropfen werden in einer Kühlstrecke mit Luft einer Temperatur von –30°C verfestigt.

#### Beispiel 2

**[0049]** 15 g Glyceryltrimyristat (Dynasan 114), 15 Gramm Glyceryltripalmitat (Dynasan 116) 50 Gramm festes Paraffin und 5 g Cholesterin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf ca. 55–65°C abgekühlt. Man gibt 15 g Rabeprazol zu, verteilt den Wirkstoff gleichmäßig und vertropft die homogene Suspension wie unter Beispiel 6.

#### Beispiele 3

**[0050]** 10 g Glyceryltripalmitat (Dynasan 116), 20 g Glyceryltrimyristat (Dynasan 114), 52 g festes Paraffin und 3 g Sitosterin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 55–65°C abgekühlt. Es werden 15 g Omeprazol-Mg zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird in den Feedbehälter einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) gegeben und bei 90 mbar durch eine 200  $\mu$ m-Düse vertropft. Auf den Düsenkopf wird dabei eine periodische Schwingung der Frequenz von ca. 400 Hz übertragen. Die entstandenen Tropfen werden mit Luft einer Temperatur von –30°C in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 4

**[0051]** 18 g Tristearat, 60 g festes Paraffin und 5 g Cholesterin werden klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 56–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und dieses homogen dispergiert. Die Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 5

**[0052]** 18 g Cetylpalmitat, 40 g festes Paraffin und 2 g Cholesterin werden klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 56–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und homogenisiert bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Die flüssige

Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 6

**[0053]** 50 g festes Paraffin und 40 g Cetylpalmitat (Cutina® CP) werden bei 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 50–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und homogen suspendiert. Die flüssige Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen (200 µm-Düse) vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 7

**[0054]** 50 g festes Paraffin und 40 g Glycerintrimyristat werden bei 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 50–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und homogen suspendiert. Die flüssige Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen (200 µm-Düse) vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 8

**[0055]** 47 g festes Paraffin, 40 g Glyceryltripalmitat (Dynasan 116, Fa. Hüls) und 3 g Sitosterin werden bei 100°C klar geschmolzen und auf 55–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Lansoprazol zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird in den Feedbehälter einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) gegeben und bei ca. 0,1 bar aus einer 200 µm-Düse vertropft. Auf den Düsenkopf wird dabei eine periodische Schwingung der Frequenz von ca. 390 Hz übertragen. Die entstehenden Tropfen werden in einer Kühlstrecke mit Luft einer Temperatur von –30°C verfestigt.

#### Beispiel 9

**[0056]** 30 g Tristearat, 60 g festes Paraffin, 4 g Sitosterin und 0,07 g Stearylamin werden klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 56–60°C abgekühlt. Es werden 15 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und dieses homogen dispergiert. Die Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

#### Beispiel 10

**[0057]** 17,5 g Glyceryltrimyristat (Dynasan 114), 67,5 g festes Paraffin und 5 g Cholesterin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf ca. 55–65°C abgekühlt. Man gibt 10 g Pantoprazol zu, verteilt den Wirkstoff gleichmäßig und vertropft die homogene Suspension wie unter Beispiel 6.

**[0058]** Die nach den Beispielen 1–10 erhaltenen Zubereitungen besitzen eine Teilchengröße im Bereich von 50–700 µm. Durch Variation der Prozessbedingungen ist es beispielsweise möglich, größere Teilchen zu erhalten.

Herstellung erfindungsgemäßer Säfte

#### Beispiel A

**[0059]** 0,1 g Cyclamat-Natrium und 0,15 g Natriumbenzoat werden nacheinander zu 100 ml gereinigtem Wasser gegeben und gelöst. Anschließend werden in die so erhaltene Lösung 4,0 g einer gemäss Beispiel 3 erhaltenen Zubereitung eingerührt. Man gibt 0,2 g Xanthan und 0,5 g Hydroxypropylmethylcellulose 15 cps zu und rührt bis eine gleichmäßige Quellung erreicht ist. Gewünschtenfalls werden noch Aromen zugegeben.

#### Beispiel B

**[0060]** 0,1 g Cyclamat-Natrium und 0,15 g Natriumbenzoat werden nacheinander zu 100 ml gereinigtem Wasser gegeben und gelöst. Anschließend werden in der so erhaltenen Lösung 3,0 g Crosspovidone mit einem Rührer dispergiert. In die Dispersion werden 6,0 g einer gemäss Beispiel 1 erhaltenen Zubereitung eingerührt. Man gibt 1,5 g Hydroxypropylmethylcellulose 15 cps zu und rührt bis eine gleichmäßige Quellung erreicht ist. Gewünschtenfalls werden noch Aromen zugegeben.

#### Beispiel C

**[0061]** 0,1 g Cyclamat-Natrium und 0,15 g Sorbinsäure werden nacheinander zu 100 ml gereinigtem Wasser gegeben und gelöst. Anschließend werden in der so erhaltenen Lösung 2,0 g mikrokristalline Cellulose mit einem Rührer dispergiert. In die Dispersion werden 8,0 g einer gemäss Beispiel 4 erhaltenen Zubereitung eingerührt. Man gibt 2,0 g Polyvidone 30 zu und rührt bis eine gleichmäßige Quellung erreicht ist. Gewünschtenfalls werden noch Aromen zugegeben.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung in Saftform für die orale Verabreichung eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers, bei der mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten in einer angedickten Grundlage aus einem oder mehreren pharmazeutischen Hilfsstoffen dispergiert vorliegen, wobei der säurelabile Protonenpumpenhemmer in den individuellen Wirkstoff-Einheiten i) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein Triglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt oder ii) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettsäureester und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
2. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 1, wobei in den individuellen Wirkstoff-Einheiten ein oder mehrere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe ausgewählt aus der Gruppe Polymere, Sterole und basische Verbindungen enthalten sind.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich um einen gebrauchsfertigen Saft handelt.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich um eine wässrige Grundlage handelt und als Hilfsstoff mindestens ein Verdickungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Xanthan, substituierte Cellulosen, Polyvinylpyrrolidon [Polyvidone-Typen], Schichtsilikate, Alginate oder Alginensäuren vorhanden ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei eine Mischung von zwei oder mehr verschiedenen Verdickungsmitteln vorliegt.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei der Anteil des Verdickungsmittel bezogen auf die gebrauchsfertige Zubereitung 0,1 bis 10 Gew.-% beträgt.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4, 5 wobei zusätzlich ein Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe Aromen, Geschmacksstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsstoffe oder Emulgatoren anwesend ist.
8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich bei den individuellen Wirkstoffeinheiten 10 um Mikrokugeln handelt.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem säurelabilen Protonenpumpenhemmer um Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol oder ein Salz davon handelt. 15
10. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem säurelabilen Protonenpumpenhemmer um Omeprazol-Magnesium oder Esomeprazol handelt.
11. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, 20 wobei als säurelabiler Protonenpumpenhemmer Pantoprazol, ein Enantiomer von Pantoprazol, ein Salz von Pantoprazol, ein Salz eines Enantiomeren von Pantoprazol, ein Solvat von Pantoprazol oder ein Salz davon oder ein Solvat eines Enantiomer von Pantoprazol oder 25 ein Salz davon enthalten ist.
12. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 11, wobei es sich bei dem säurelabilen Protonenpumpenhemmer um Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, (-)-Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat oder Pantoprazol-Magnesium Dihydrat handelt. 30
13. Darreichungsform für die orale Verabreichung eines säurelabilen Wirkstoffs, enthaltend eine Zubereitung gemäß Anspruch 1, wobei die Zubereitung in einem für orale Applikation geeigneten Behältnis vor- 35 liegt.

40

45

50

55

60

65